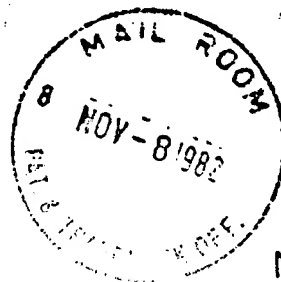


SOCIJALISTIČKA FEDERATIVNA REPUBLIKA JUGOSLAVIJA  
SAVEZNI ZAVOD ZA PATENTE



RECEIVED

NOV 9 1982

SOUR PLIVA farmaceutska, komisja, prehrambena i kozmetička  
industrija, n.sol.o., I.Lole Ribara 89, 41000 Zagreb

GROUP 120

podneo je Saveznom zavodu za patente prijavu kojom traži da se u Socijalističkoj Federativnoj Republici Jugoslaviji zaštiti patentom pronalazak koji se odnosi na:

"POSTUPAK ZA PRIPRAVU N-METIL-11-AZA-10-DEOKSO-10-  
-DIHIDROERITROMICINA A I NJEGOVIH DERIVATA"

Ova prijava sa svojim priložima primljena je na dan 6. marta 1981. godine i zavedena pod brojem P-592/81.

Savezni zavod za patente ovim potvrđuje da je priloženi prepis navedene prijave i njenih priloga veran originalu.

Izdato u Saveznom zavodu za patente, po naplati propisane takse, na dan 13. aprila 1981. godine, pod Br. 7832 / 81 u Beogradu.



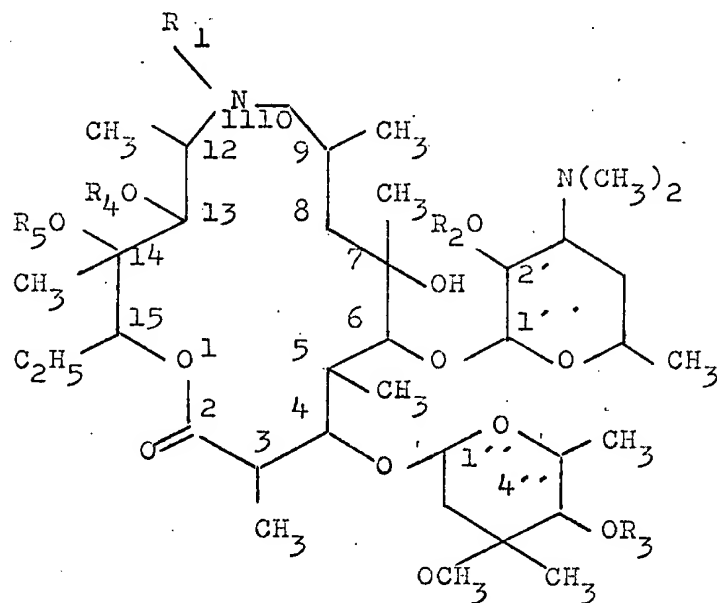
POSLAŠĆENJU DIREKTORA

Rada Vuković

PLIVA-ZAGREB

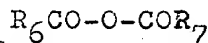
POSTUPAK ZA PRIPRAVU N-METIL-11-AZA-10-DEOKSO-10-DIHIDROERITROMICINA A  
I NJEGOVIH DERIVATA.

Pronalazak se odnosi na postupak za dobivanje novih spojeva iz reda eritromicina A sa antibakterijskim djelovanjem, tj. N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A i njegovih derivata formule



(1)

u kojoj je  $R_1$  metil, a  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  su međusobno isti ili različiti a imaju značenje vodika,  $C_1$ - $C_3$  alkanoil grupe ili  $R_4$  i  $R_5$  imaju zajedno značenje  $\text{C=O}$  grupe, reduktivnim metiliranjem 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A sa formaldehidom u prisustvu mravlje kiseline, a zatim reakcijom dobivenog produkta sa etilen karbonatom u prisustvu alkalija, kao i na postupak za pripremu njihovih  $C_1$ - $C_3$  alkanoil derivata reakcijom izoliranih N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A odnosno njegovog 13,14-cikličkog karbonata sa anhidridima karbonskih kiselina formule



u kojoj su  $R_6$  i  $R_7$  niži alkil radikali sa jedan do tri C-atoma.

Poznato je , da se amonijak, primarni i sekundarni amini mogu reduk-  
tivno alkilirati sa aldehidima odnosno ketonima dajući tercijarne  
amine (Org. Reactions 4, 174-225, 1948, Org. Reactions 5, 301, 1949,  
J. Org. Chem., 37, 1673, 1972, Synthesis 55, 1974).



Poznato je takodjer, da se metiliranje primarnih i sekundarnih amina najčešće provodi Eschweiler-Clarkovom metodom, tj. reakcijom amina sa formaldehidom u prisustvu mravlje kiseline (Ber., 38, 880-882, 1905, J. Amer. Chem. Soc., 55, 4571-4587, 1933, "The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines", str. 44-52, The Macmillan Company, New York, 1965).

Nadalje je poznato, da se Beckmannovim pregradjivanjem eritromicin A oksima a zatim redukcijom dobivenog produkta dobiva petnaesteročlani polusintetski antibiotik iz reda eritromicina, 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (Ger. Offen. 30 12 533).

Poznato je takodjer, da reakcijom eritromicina A sa etilen karbonatom nastaje 11,12-ciklički karbonat eritromicina A, jedan od rijetkih derivata eritromicina, koji pokazuje bolje antibakterijsko djelovanje od polaznog antibiotika (U.S. 3, 417, 077, Roc. Chem., 46, 2212-2217, 1972).

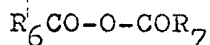
Sada je nadjeno, da se N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A formule (1) u kojoj je  $R_1$  metil, a  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  su vodici, može prijaviti reakcijom 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A formule (1) u kojoj su  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  medjusobno isti i imaju značenje vodika, sa formaldehidom uz prisustvo mravlje kiseline.

Prema ovom pronalasku metiliranje 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A provodi se sa 1-3 molarnim suviškom formaldehida i mravlje kiseline u kloroformu, tetraklorugljiku ili nekom drugom inertnom otapalu kod temperature refluksiranja reakcione smjese kroz 2-8 sati. Reakciona smjesa ohladi se na sobnu temperaturu, doda se voda, pH reakcione suspenzije podesi se sa 2N HCl na 5.0, kloroform se odvoji a vodeni sloj ekstrahira ponovo kloroformom, nakon što je prethodno pH podešen sa 20%-tnom NaOH na 7.5. Sjedinjeni kloroformni ekstrakti suše se na  $K_2CO_3$  te upare kod smanjenog pritiska dajući kromatografski čist (dimetilformamid: metanol 3:1) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A.

Sada je takodjer nadjeno, da se reakcijom dobivenog N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A sa 1-6 molarnim suviškom etilen karbonata a uz prisustvo  $K_2CO_3$  ili nekog drugog alkalnog sredstva

u benzenu, etilacetatu ili nekom drugom inertnom otapalu kod temperature 60-80°C u vremenu od 1-8 sati, ovisno o upotrebljenom otapalu i temperaturi reakcije, može pripremiti 13,14-ciklički karbonat N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A. Produkt je izoliran pranjem benzena sa vodom te sušenjem na  $\text{CaCl}_2$ .

Reakcijom N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A odnosno njegovog 13,14-cikličkog karbonata sa anhidridima karbonskih kiselina formule



u kojoj su  $\text{R}_6$  i  $\text{R}_7$  niži alkil radikali sa jedan do tri ugljikova atoma nastaju odgovarajući acil derivati formule (1) u kojoj je  $\text{R}_1$  metil,  $\text{R}_2$  je  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkanoil grupa,  $\text{R}_3$  je vodik ili  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkanoil grupa,  $\text{R}_4$  je vodik,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkanoil grupa ili zajedno sa  $\text{R}_5$  ima zanačenje  $\text{C=O}$  grupe a  $\text{R}_5$  je vodik ili zajedno sa  $\text{R}_4$  ima značenje  $\text{C=O}$  grupe. Reakcija se provodi u piridinu kod temperature od 20-80°C a izolacija produkta uobičajenim metodama ekstrakcije (J. Med. Chem., 15, 631, 1972).

Novi spojevi testirani su in vitro na seriji test-mikroorganizama. Rezultati su prikazani u Tabeli 1. i 2. kao minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) u mcg/ml u usporedbi sa polaznim 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicinom A. Antibakterijsko djelovanje novih spojeva vrlo je slično aktivitetu kontrolne supstance, međjutim na neke od testiranih mikroorganizama N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A pokazuje bolje djelovanje od polaznog 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A.

T A B E L A 1

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK)

Test-sojevi	Rezultati izraženi u mcg/ml					
	Stan- dard	1	2	3	5	6 +
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0.05	0.01	0.1	0.5	0.05	0.1
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0.5	0.5	0.5	2.5	0.05	0.1
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1	0.5
Micrococcus flavus ATCC 10240	0.05	0.01	0.5	0.1	0.05	0.5
Sarcina lutea ATCC 9341	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05	0.05
Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.5	0.1	0.1	2.5	0.5	0.1

Standard: 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

1 = N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

2 = 2'-acetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

3 = 2',4''-diacetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

5 = 2'-propionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

6 = 2',4''-dipropionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

+ Arapski brojevi ujedno označavaju brojeve iz primjera

T A B E L A 2

Minimalne inhibitorne koncentracije. (MIK)

Test-sojevi	Rezultati izraženi u mcg/ml				
	7	8	9	10	11 <sup>+</sup>
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0.05	0.05	0.5	0.1	0.1
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0.5	0.5	2.5	0.5	2.5
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	0.1	0.1	2.5	0.5	2.5
Micrococcus flavus ATCC 10240	0.1	0.1	1.0	0.5	0.5
Sarcina lutea ATCC 9341	0.1	0.05	0.1	0.05	0.05
Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778	0.1	0.1	2.5	0.5	1.0
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.1	0.1	2.5	1.0	1.0

7 = N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

8 = 2'-acetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

9 = 2',4''-diacetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

10 = 2'-propionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

11 = 2',4''-dipropionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

<sup>+</sup>Arapski brojevi ujedno označuju brojeve iz primjera



Pronalazak je ilustriran slijedećim primjerima, koji ni u čemu ne ograničuju širinu izuma.

Primjer 1.

N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 0.54 g (0.000722 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A u 20 ml  $\text{CHCl}_3$  doda se uz miješanje 0.0589 ml (0.000741 mola) formaldehida (cca. 35%) i 0.0283 g (0.000735 mola) mravlje kiseline (cca. 98-100%). Reakciona smjesa miješa se uz kuhanje pod povratnim hladilom 8 sati, ohladi na sobnu temperaturu, doda se 15 ml vode (pH 5.8), pH reakcione smjese podesi se sa 2N HCl na 5.0 a zatim odvoji kloroformni sloj. Na vodeni dio doda se 15 ml  $\text{CHCl}_3$ , pH reakcione suspenzije podesi se sa 20%-tnom NaOH na 7.5, slojevi se odvoje a vodeni ekstrahira još tri puta sa 15 ml  $\text{CHCl}_3$ . Sakupljeni kloroformni ekstrakti kod pH 7.5 suše se na  $\text{K}_2\text{CO}_3$  te otpare kod smanjenog pritiska dajući 0.45 g (82.4%) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A sa T.t. 113-115°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -37.0 \text{ (1\% u } \text{CHCl}_3\text{)}$$

$$M^+ = 748$$

Primjer 2.

2'-Acetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 1.5 g (0.002 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A u 40 ml piridina doda se 5 ml (0.053 mola) acetanhidrida te ostavi da stoji 90 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom cca. 50  $\text{cm}^3$  leda, doda se 30 ml  $\text{CHCl}_3$ , pH reakcione smjese podesi se sa 20%-tnom NaOH na 8.3,  $\text{CHCl}_3$ -sloj se odvoji a vodeni ekstrahira još dva puta sa 30 ml  $\text{CHCl}_3$ . Sakupljeni kloroformni ekstrakti peru se sa vodom (2 x 50 ml), kloroform suši na  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a zatim otpari kod smanjenog pritiska dajući 1.5 g (94.6%) sirovog 2'-acetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A sa T.t. 110-113°C, koji je u analitičke svrhe čišćen na stupcu silikagela sa sistemom kloroform:metanol 9:1. Kromatografski čist produkt (kloroform:metanol 7:3) ima slijedeće fizikalne konstante:

T.t.=118-124°C

IR(CHCl<sub>3</sub>):1745 cm<sup>-1</sup> ( C=O ester), 1730 cm<sup>-1</sup> ( C=O lakton) i 1240 cm<sup>-1</sup>  
(-C-O- acetat)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.33 (3H)s, 2.26 (3H)s, 2.25 (6H)s, 1.99 (3H)s ppm.

Primjer 3.

2',4''-Diacetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 1.5 g (0.002 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidro-eritromicina A u 40 ml piridina doda se 10 ml (0.106 mola) acetanhidrida te ostavi da stoji sedam dana na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom cca. 50 cm<sup>3</sup> leda a produkt izolira po postupku opisanom u primjeru 2. Sirovi 2',4''-diacetat(1.52 g, 89.9%) otopi se uz zagrijavanje u n-heksanu, netopivo otfiltrira a filtrat ostavi da kristalizira u ledenoj kupelji. Dobiven je analitički čist diacetat sa T.t.=98-102°C.

IR(CHCl<sub>3</sub>):1745 cm<sup>-1</sup> ( C=O ester), 1730 cm<sup>-1</sup> ( C=O lakton) i 1240 cm<sup>-1</sup>  
(-C-O- acetat)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.26 (3H)s, 2.23 (6H)s, 2.10 (3H)s, 2.06 (3H)s, 1.98  
(3H)s ppm.

Primjer 4.

2',4'',11-Triacetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 1.5 g (0.002 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidro-eritromicina A u 20 ml piridina doda se 10 ml (0.106 mola) acetanhidrida te miješa u struji dušika uz zagrijavanje na 60-80°C 36 sati. Reakcija se prekine dodatkom cca. 100 cm<sup>3</sup> leda a produkt izolira ekstrakcijom kloroformom (4 x 30 ml) na pH 8.5. Sakupljeni CHCl<sub>3</sub>-ekstrakti peru se sa 5%-tnom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml) te suše na K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Nakon otparavanja kloroforma zaostali talog suši se benzenom a zatim čisti kromatografijom na stupcu silikagela uz upotrebu sistema CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1. Dobiveno je 0.89 g (51%) analitički čistog triacetata sa T.t.= 122-127°C.

T.t.=126-130°C

IR(CHCl<sub>3</sub>):1738 cm<sup>-1</sup> (C=O ester, lakton), 1245 cm<sup>-1</sup> (-C-O- acetat)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.28 (3H)s, 2.29 (6H)s, 2.13 (3H)s, 2.20 (3H)s,  
2.03 (3H)s.

Primjer 5.

2'-Propionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 0.7 g (0.00094 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A u 20 ml piridina doda se 6 ml (0.046 mola) anhidrida propionske kiseline i ostavi da stoji 1 sat na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom leda a izolacija produkta provede ekstrakcijom sa kloroformom kod pH 8.6 kao što je opisano u primjeru 2. Sirovi 2'-monopropionat (0.73 g, 97.3%) suspendira se u eteru, netopivi se talog otfiltrira i ponovo otopi u 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, diklormetanska otopina ugusti se uparavanjem kod smanjenog pritiska na trećinu volumena kod čega iskristalizira analitički čist 2'-propionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A sa T.t. 164-166°C.

IR(CHCl<sub>3</sub>):1730 cm<sup>-1</sup> (C=O ester i lakton), 1180 cm<sup>-1</sup> (-C-O- propionat)

Primjer 6.

2,4'-Dipropionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A

U otopinu od 0.7 g (0.00094 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A u 20 ml piridina doda se 20 ml anhidrida propionske kiseline (0.155 mola) i ostavi da stoji 7 dana na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom leda a produkt izolira kao što je opisano u primjeru 2. Iskorištenje 0.72 g (89.4%). Kromatografijom na stupcu silikagela uz upotrebu sistema CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH (7:3) kao eluensa dobiven je analitički čist produkt sa T.t. 80-83°C.

Primjer 7.

N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički

karbonat

U otopinu od 1.5 g (0.002 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidro-

eritromicina A u 30 ml suhog benzena doda se uz miješanje 1 g (0.007 mola)  $K_2CO_3$  i 1 g (0.011 mola) etilen karbonata. Reakciona smjesa miješa se uz kuhanje pod povratnim hladilom 3 sata, ohladi na sobnu temperaturu, benzenska otopina pere se vodom (3 x 30 ml) te suši na  $CaCl_2$ . Otparavanjem benzena dobiveno je 1.37 g (88.38%) sirovog N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-cikličkog karbonata, koji je u analitičke svrhe čišćen kromatografijom na stupcu silikagela sa sistemom  $CHCl_3:CH_3OH$  (7:3).

T.t.=115-119°C

$\alpha_D^{20} = -31^\circ$  (1%-tna otopina u  $CHCl_3$ )

IR( $CHCl_3$ ): 1805  $cm^{-1}$  (C=O karbonat) i 1740  $cm^{-1}$  (C=O lakton).

#### Primjer 8.

##### 2'-Acetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

U otopinu od 1 g (0.0013 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-cikličkog karbonata u 20 ml piridina doda se 5 ml (0.053 mola) acetanhidrida te ostavi da stoji 45 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom leda a produkt izolira ekstrakcijom kloroformom na pH 8.8 kao što je opisano u primjeru 2. Smolast talog zaostao nakon otparavanja kloroforma otopi se u malo etera, profiltrira a zatim dodatkom n-heksana i hlađenjem u ledenoj kupelji iskristalizira 2'-monoacetat. Iskorištenje 0.64 g (60.7%).

T.t.=153-158°C

IR( $CHCl_3$ ): 1805  $cm^{-1}$  (C=O karbonat), 1740  $cm^{-1}$  (C=O ester, lakton), 1240  $cm^{-1}$  (-C=O- acetat)

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ ): 3.3 (3H)s, 2.28 (6H)s, 2.21 (3H)s i 2.05 (3H)s ppm.

#### Primjer 9.

##### 2',4''-Diacetil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

U otopinu od 0.7 g (0.0009 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-cikličkog karbonata u 20 ml piridina doda se 5 ml (0.053 mola) acetanhidrida te ostavi da stoji 72 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom leda a produkt izolira ekstrak-

cijom sa kloroformom na pH 8.4 kao što je opisano u primjeru 2. Nakon otparavanja otapala i sušenja dobivenog produkta benzenom, zaostao smolast talog suspendira se uz hlađenje i miješanje u 10 ml suhog etera, netopiv 2',4''-diacetat se profiltrira te ispere nekoliko puta hladnim eterom. Iskorištenje 0.4 g (51.7%).

T.t. 150-154°C

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.31 (3H)s, 2.3 (6H)s, 2.2 (3H)s, 2.1 (3H)s i 2.04 (3H)s ppm.

#### Primjer 10.

##### 2'-Propionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

U otopinu od 0.7 g (0.0009 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-cikličkog karbonata u 20 ml piridina, doda se 10 ml (0.078 mola) anhidrida propionske kiseline te ostavi da stoji 1 sat na sobnoj temperaturi. Sirovi 2'-monopropionat izoliran je po postupku opisanom u primjeru 2. Nakon otparavanja kloroforma zaostao uljast ostatak pročišćavan je kristalizacijom iz etera sa n-heksanom. Iskorištenje 0.44 g (58.6%).

T.t.=152-154°C

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ : 1805  $\text{cm}^{-1}$  (C=O karbonat), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester, lakton) i 1180  $\text{cm}^{-1}$  (-C-O- propionat).

#### Primjer 11.

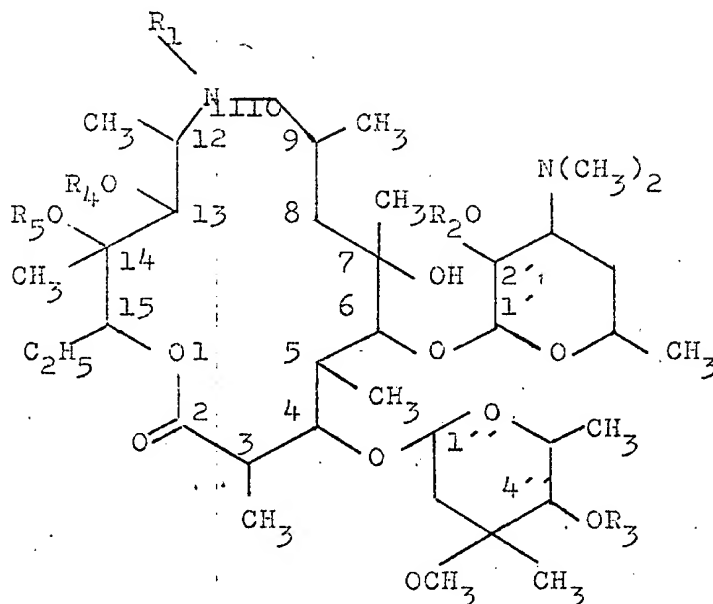
##### 2',4''-Dipropionil-N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat

U otopinu od 0.75 g (0.00097 mola) N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-cikličkog karbonata u 20 ml piridina doda se 20 ml (0.155 mola) anhidrida propionske kiseline te ostavi da stoji 72 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekine dodatkom leda a produkt izolira po postupku opisanom u primjeru 2. Nakon otparavanja kloroforma, zaostao produkt suspendira se uz hlađenje u suhom eteru te profiltrira kao kromatografski čist ( $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$  40:55:5,  $\text{NH}_3$  atmosfera) 2',4''-dipropionat sa T.t. 207-208°C. Iskorištenje: 0.54 g (62.9%).

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ : 1805  $\text{cm}^{-1}$  (C=O karbonat), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester, lakton) i 1180  $\text{cm}^{-1}$  (propionat).

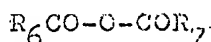
PATENTNI ZAHTEJ

1. Postupak za pripravu N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A i njegovih derivata formule



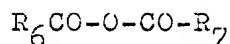
(1)

u kojoj je  $R_1$  metil a  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  su medjusobno isti ili različiti a imaju značenje vodika,  $C_1-C_3$  alkanoil grupe ili  $R_4$  i  $R_5$  imaju zajedno značenje  $>C=O$  grupe, naznačen time, da se reakcijom 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A formule (1) u kojoj su  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  isti i imaju značenje vodika, sa formaldehidom u prisustvu mravlje kiseline dobiveni produkt podvrgne reakciji sa etilen karbonatom u prisustvu alkalijsa, a izolirani N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A formule (1) u kojoj je  $R_1$  metil a  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  su vodici, odnosno N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A-13,14-ciklički karbonat formule (1) u kojoj je  $R_1$  metil,  $R_2$  i  $R_3$  su vodici a  $R_4$  i  $R_5$  imaju zajedno značenje  $>C=O$ -grupe, podvrgnu aciliranju sa anhidridima karbonskih kiselina formule



u kojoj su  $R_6$  i  $R_7$  niži alkil radikali sa jedan do tri C-atoma.

2. Postupak prema zahtjevu 1 naznačen time, da se reduktivno metiliranje 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicina A provede sa 1-3 molarnim suviškom formaldehida i mravlje kiseline u kloroformu, tetraklorugljiku ili nekom drugom inertnom otapalu, kod temperature refluksiranja reakcione smjese kroz 3-8 sati.
3. Postupak prema zahtjevu 1 naznačen time, da se produkt dobiven prema zahtjevu 2 podvrgne reakciji sa 1-6 mola etilen karbonata u prisustvu alkalija uz upotrebu benzena, etilacetata ili nekog drugog inertnog otapala, na temperaturi od 60-80°C kroz 1-8 sati ovisno o upotrebljenom otapalu i temperaturi reakcije.
4. Postupak prema zahtjevu 1 naznačen time, da se aciliranjem produkata dobivenih prema zahtjevima 2 i 3 sa anhidridima karbonskih kiselina formule



u kojoj su  $R_6$  i  $R_7$  niži alkil radikali sa jedan do tri C-atoma, provede u piridinu na temperaturi od 20-80°C u vremenu od 30 minuta do 7 dana, kod čega ovisno o temperaturi i vremenu reakcije nastaju odgovarajući mono-, di- odnosno triacil derivati formule (1) u kojoj je  $R_1$  metil,  $R_2$  je  $C_1-C_3$  alkanoil grupa,  $R_3$  je vodik ili  $C_1-C_3$  alkanoil grupa,  $R_4$  je vodik,  $C_1-C_3$  alkanoil grupa ili zajedno sa  $R_5$  ima značenje  $>C=O$  grupe a  $R_5$  je vodik ili zajedno sa  $R_4$  ima značenje  $>C=O$  grupe.

SOUR PLIVA-ZAGREB  
Pravno-patentni poslovi

  
(dr A. Verona)